

# PATENT COOPERATION TREATY

EO/US  
PCT/JP99/03970

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents  
United States Patent and Trademark  
Office  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231  
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 10 February 2000 (10.02.00)	Applicant's or agent's file reference: E4676-00
International application No.: PCT/JP99/03970	Priority date: 28 July 1998 (28.07.98)
International filing date: 23 July 1999 (23.07.99)	
Applicant: WASHINO, Komei et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:  
24 December 1999 (24.12.99)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

<p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p>	<p>Authorized officer:</p> <p>J. Zahra</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

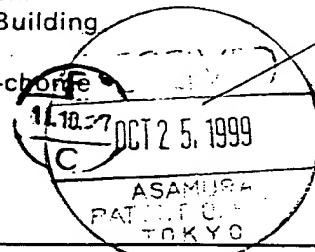
NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ASAMURA, Kiyoshi  
New Ohtemachi Building  
Room 331  
2-1, Ohtemachi 2-chome  
Chiyoda-ku  
Tokyo 100-0004  
JAPON



Date of mailing (day/month/year) 14 October 1999 (14.10.99)	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
Applicant's or agent's file reference E4676-00	
International application No. PCT/JP99/03970	International filing date (day/month/year) 23 July 1999 (23.07.99)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 28 July 1998 (28.07.98)
Applicant NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
28 July 1998 (28.07.98)	10/213050	JP	03 Sept 1999 (03.09.99)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Marc Salzman

Telephone No. (41-22) 338.83.38

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/03970

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description:  
pages 1-8, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
claims 1-11, 13, 14, as originally filed,  
claims \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19)  
claims 12, filed with the demand,  
claims \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3)

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

## 4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig. \_\_\_\_\_

## 5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed to this report.

PCT

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 E 4 6 7 6 - 0 0	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 9 9 / 0 3 9 7 0	国際出願日 (日.月.年) 2 3 . 0 7 . 9 9	優先日 (日.月.年) 2 8 . 0 7 . 9 8
出願人 (氏名又は名称) 日本メジフィジックス株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、  
第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし  
☐ 出願人は図を示さなかった。  
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> A61K 49/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> A61K 49/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Yu, L. et al., Effects of <sup>17</sup> O-Labeled Water on the Backbone Amide <sup>1</sup> H Relaxation Rates of the [U- <sup>15</sup> N]FKBP/Ascomycin Complex, J. Magn. Reson., Ser. B, 1993, Vol.102, No.2, pages 218-221.	1-14
Y	Hopkins, A. L. et al., The Stability of Proton T <sub>2</sub> Effects of Oxygen-17 Water in Experimental Cerebral Ischemia, Magn. Reson. Med., 1991, Vol.22, No.1, pages 167-174.	1-14
Y	Hopkins, A. L. et al., Oxygen-17 Compounds as Potential NMR T <sub>2</sub> Contrast Agents, Magn. Reson. Med., 1987, Vol.4, No.4, pages 399-403.	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.09.99

国際調査報告の発送日 26.10.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁治

4 C

8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

9T

## 特 許 協 力 条 約

P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]


REC'D 27 OCT 2000

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 E4676-00	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 99/03970	国際出願日 (日.月.年) 23.07.99	優先日 (日.月.年) 28.07.98
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> A61K 49/00		
出願人 (氏名又は名称) 日本メジフィジックス株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。  
☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で 1 ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☐ 発明の単一性の欠如
  - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☐ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 24.12.99	国際予備審査報告を作成した日 16.10.00	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)  大宅 郁治  電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4 C 8829

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (1998年7月)

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-8 ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 1-11、13、14 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 12 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	1-14	有
	請求の範囲		無
進歩性(IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-14	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-14	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

## 1. 文献

文献1: EP 591544 A1 (ARAI, T. et al.) 1994.04.13

文献2: Hopkins, A. L. et al., The Stability of Proton T<sub>2</sub> Effects of Oxygen-17 Water in Experimental Cerebral Ischemia, Magn. Reson. Med., 1991, Vol. 22, No. 1, pages 167-174.

## 2. 説明

請求項1~14について

文献1の第1欄33~40行には、NMR-CTによる断層撮影において、H<sub>2</sub><sup>17</sup>Oとして存在する水分から発せられる共鳴信号と、H<sub>2</sub><sup>16</sup>Oとして存在する水分から発せられる共鳴信号とでは、その緩和時間が異なるため、<sup>17</sup>Oを生体に投与することにより変化する共鳴信号の強度を検出すれば、代謝に関する情報を得ることができると記載されており、また、文献2には、H<sub>2</sub><sup>17</sup>Oを用いて、そのT<sub>2</sub>緩和時間を測定することにより、脳血液循環の障害部位の検出が可能であることが開示されている。

これらの文献に記載された物質は医薬用薬剤ではない点において、請求項1~14に記載された発明とは相違するものの、これらの文献は、<sup>17</sup>Oがプロトンの緩和時間に影響を与える点、及び、この影響を核磁気共鳴により検出することが可能である点を教示するものであることから、医療用薬剤の<sup>16</sup>Oを<sup>17</sup>Oに置換した化合物を製造し、その生体内での動態を観察することは、当業者であれば格別の創意を要することとは認められない。

出願人は、これら文献には<sup>17</sup>Oに結合しているプロトンが生体成分中のプロトンと交換することにより緩和効果が伝搬されることは記載されていない旨の主張を行って交えるが、生体内に存在する水分子中のプロトンと酸素の結合は固定されたものではなく、常に一定の割合でプロトンの交換が起きていることは技術常識であることから、出願人の斯かる主張によりこの出願の進歩性が肯定されるものとは認められない。

請求の範囲

1. 化学構造中に少なくともひとつの $-^{17}\text{OH}$ 、 $-^{14}\text{NH}$ 、あるいは $-^{33}\text{SH}$ のいずれかを有する化合物であって、上記の $^{17}\text{O}$ 、 $^{14}\text{N}$ 、あるいは $^{33}\text{S}$ は、結合するプロトンに緩和効果を与え、このプロトンが生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分中のプロトンと交換することにより、緩和効果を伝搬し、核磁気共鳴による検出を可能とした化合物、  
5 含有することを特徴とする医療用薬剤。
2. 生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分が水、乳酸、あるいはN  
10 -アセチルアスパラギン酸である請求項1に記載の医療用薬剤。
3. 医療用薬剤が、治療薬、滋養強壮薬、血液・体液用薬、又は検査用薬から選択される請求項1あるいは2に記載の医療用薬剤。
4. 血液・体液用薬が輸液である請求項3に記載の医療用薬剤。
5. 検査用薬がX線造影剤、MRI造影剤、超音波造影剤あるいは放射性医薬  
15 品である請求項3に記載の医療用薬剤。
6. 化学構造中に少なくともひとつの $-^{17}\text{OH}$ 、 $-^{14}\text{NH}$ 、 $-^{33}\text{SH}$ を含有する化合物が、医療用薬剤の有効成分、添加物又は溶剤である請求項1から5のいずれかに記載の医療用薬剤。
7. 医療用薬剤の有効成分が糖類である請求項6に記載の医療用薬剤。
- 20 8. 医療用薬剤の有効成分である糖類がグルコースである請求項7に記載の医療用薬剤。
9. 医療用薬剤の有効成分がアミノ酸である請求項6に記載の医療用薬剤。
10. 溶剤が水性溶剤である請求項6に記載の医療用薬剤。
11. 溶剤が水である請求の項1から10のいずれかに記載の医療用薬剤。
- 25 12. (補正後) 医療用薬剤がドラッグ・デリバリー・システムの素材により加工されている請求項1から11のいずれかに記載の医療用薬剤。
13. ドラッグ・デリバリー・システムの素材がリポソームである請求の項12に記載の医療用薬剤。
14. 化学構造中に少なくともひとつの $-^{17}\text{OH}$ 、 $-^{14}\text{NH}$ 、あるいは

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference E4676-00	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP99/03970	International filing date (day/month/year) 23 July 1999 (23.07.99)	Priority date (day/month/year) 28 July 1998 (28.07.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 49/00		
Applicant NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
- ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of 1 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 24 December 1999 (24.12.99)	Date of completion of this report 16 October 2000 (16.10.2000)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP99/03970

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-8, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 1-11,13,14, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages 12, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

- These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 99/03970

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### 1. Documents

Document 1: EP, 591544, A1 (T. Arai et al.), 13 April 1994

Document 2: A. L. Hopkins et al., "The stability of proton T<sub>2</sub> effects of oxygen-17 water in experimental cerebral ischemia", Magn. Reson. Med., 1991, Vol. 22, No. 1, pp. 167-174

#### 2. Explanation

Claims 1-14

Document 1, column 1, lines 33-40, indicates that in sectional imaging by NMR-CT the relaxation times of the resonance signal generated from moisture present as H<sub>2</sub><sup>17</sup>O and the resonance signal generated from moisture present as H<sub>2</sub><sup>16</sup>O are different, and therefore information on metabolism can be obtained by detecting the intensity of the changing resonance signals when <sup>17</sup>O is administered to the body. Document 2 discloses the possibility of detecting sites of obstruction of cerebral blood circulation by using H<sub>2</sub><sup>17</sup>O and measuring the T<sub>2</sub> relaxation time thereof

Although these documents differ from the invention described in Claims 1-14 in that the substances referred to are not medical drugs, the documents teach that <sup>17</sup>O

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/JP 99/03970

influences proton relaxation time, and that this influence can be detected by NMR. Therefore, a person skilled in the art would not require special inventive skill in order to make drug compounds wherein  $^{16}\text{O}$  is replaced by  $^{17}\text{O}$ , and to observe their behaviour in the body.

The applicant claims that these documents do not mention that the relaxation effect is propagated by the protons in bodily components replacing the  $^{17}\text{O}$ -bound protons; however, it is common knowledge in the art that bonding between protons and oxygen in the water molecules present in the body is not fixed, and that a certain proportions of the protons are ordinarily exchanged. Therefore, the claim by the applicant cannot be considered to demonstrate that this application involves an inventive step.

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6  
A61K 49/00

A1

(11) 国際公開番号

WO00/06207

(43) 国際公開日

2000年2月10日(10.02.00)

(21) 国際出願番号

PCT/JP99/03970

(22) 国際出願日

1999年7月23日(23.07.99)

(30) 優先権データ

特願平10/213050

1998年7月28日(28.07.98)

JP

(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)

日本メジフィジックス株式会社

(NIHON MEDI-PHYSICS CO., LTD.)(JP/JP)

〒662-0918 兵庫県西宮市六湛寺町9番8号 Hyogo, (JP)

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)

鷺野弘明(WASHINO, Komei)(JP/JP)

〒102-0073 東京都千代田区九段北1丁目13番5号

日本メジフィジックス株式会社 東京本部内 Tokyo, (JP)

新村俊幸(SHIMMURA, Toshiyuki)(JP/JP)

中谷 暁(NAKATANI, Akira)(JP/JP)

藤元千恵子(FUJIMOTO, Chieko)(JP/JP)

田中昭広(TANAKA, Akihiro)(JP/JP)

世利重実(SERI, Shigemi)(JP/JP)

岩井久美子(IWAI, Kumiko)(JP/JP)

〒299-0266 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1

日本メジフィジックス株式会社 創薬研究所内 Chiba, (JP)

(74) 代理人

浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.)

〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号

新大手町ビル331 Tokyo, (JP)

(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, KR, NO, NZ, RU, US, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)

添付公開書類

国際調査報告書

(54) Title: DRUGS FOR THERAPEUTIC USE ENABLING NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE DIAGNOSIS BY SCALAR BOND

(54) 発明の名称 スカラー結合により磁気共鳴診断が可能な医療用薬剤

(57) Abstract

Drugs for therapeutic use characterized by containing a compound which carries in its structure at least one member selected from among  $^{17}\text{OH}$ ,  $^{14}\text{NH}$  and  $^{33}\text{SH}$ , wherein the above  $^{17}\text{O}$ ,  $^{14}\text{N}$  or  $^{33}\text{S}$  exerts a relaxation effect on the proton bonded thereto and the relaxation effect is transported through the exchange of a proton in a vital component of a target organ or tissue by the above-mentioned proton, thus enabling detection by nuclear magnetic resonance. The effective circulation or distribution of such a physiologically acceptable therapeutic drug in the target organ or tissue *in vivo* where it is needed can be externally detected by the nuclear magnetic resonance method before the administration of a remedy to each patient or simultaneously therewith.

化学構造中に少なくともひとつの $-^{17}\text{OH}$ 、 $-^{14}\text{NH}$ 、あるいは $-^{33}\text{SH}$ のいずれかを有する化合物であって、上記の $^{17}\text{O}$ 、 $^{14}\text{N}$ 、あるいは $^{33}\text{S}$ は、結合するプロトンに緩和効果を与え、このプロトンが生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分中のプロトンと交換することにより、緩和効果を伝搬し、核磁気共鳴による検出を可能とした化合物を含有することを特徴とする医療用薬剤を提供する。本発明による生理的に認容できる医療用薬剤は、投与された患者毎に、その生体内で必要とする器官や組織に有効に循環、分布していることを事前に、あるいは治療薬投与と同時に核磁気共鳴法により外部から検出することができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GB 英国	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GD グレナダ	LT リトアニア	SL シェラ・レオネ
BB バルバドス	GE グルジア	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GH ガーナ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BF ブルキナ・ファソ	GM ガンビア	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GN ギニア	MC モナコ	TG トーゴ
BJ ベナン	GW ギニア・ビサウ	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	HR クロアチア	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HU ハンガリー	ML マリ	TR トルコ
CF 中央アフリカ	ID インドネシア	MN モンゴル	TT トリニダード・トバゴ
CG コンゴ	IE アイルランド	MR モーリタニア	UA ウクライナ
CH スイス	IL イスラエル	MW マラウイ	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IN インド	MX メキシコ	US 米国
CM カメルーン	IS アイスランド	NE ニジェール	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IT イタリア	NL オランダ	VN ヴェトナム
CR コスタ・リカ	JP 日本	NO ノールウェー	YU ユーゴスラビア
CU キューバ	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KG キルギスタン	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェッコ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DE ドイツ			
DK デンマーク			



## 明 細 書

## スカラー結合により磁気共鳴診断が可能な医療用薬剤

## 5 技術分野

本発明は、核磁気共鳴法によって検出可能な医療用薬剤に関するものであり、特にスカラー結合により、構造中の水素原子 $^1\text{H}$ のプロトンに緩和効果を与える化合物を含有する医療用薬剤に関する。

## 背景技術

- 10 医薬品が人類に与えてくれる恩恵の偉大さは誰しも認めているものの、それは生命の維持に必須な成分ではなく、生体異物である医薬品の場合は、生体必須成分のように体内で必要とする器官や組織に選択的に運ばれていく仕組みを持ち合わせていない。このため、生体内に投与された医薬品は目的とする部位のみならず、生体内の至る所に分布することになる。
- 15 従って、多くの医薬品は効果の点で決して効率的でないばかりか、多かれ少なかれ副作用をも引き起こすことになる。ましてや患者ごとの病態は一律なものではないため、その分布動態は一層複雑になってしまい、患者ごとに、本当に有効な医薬品の選択、及びその効果の予測や副作用を含めた予後を推定することは困難である。例えば、通常、医療行為において常用量と称している服用量ですら、
- 20 わずか数百症例によって実施された臨床試験の結果であったり、また医師の直観と経験によって蓄積された結果に頼っているといっても過言ではなく、患者毎に医薬品の不要な分布に基づく作用を抑えて、目的とする有効な作用を最大限に引き出すことができる客観的な手段を持ち得ないのが現状である。すなわち、医薬品がターゲットする器官や組織に、どのように、そしてどの位運ばれていくのか
- 25 が不明であることに問題がある。

現代医療は非常に多くの周辺科学技術によって支えられている。特に、X線診断法、核磁気共鳴診断法、超音波診断法、あるいは核医学診断法などをはじめとする画像診断法の進歩は著しい。しかも、各々に適した診断用医薬品も種々開発されつつあり、それら診断用医薬品の循環、分布などの生体内動態をリアルタイ

- ムに外部から把握することができるようになってきた。しかしこの場合、既存の診断用医薬品は、その体内動態に基づいて生体内病変部を正確に特定したり病変を同定することはできるものの、診断後、実際に使用されるべき治療用医薬品の適切な選択や効果予測などに対してほとんど示唆を与えるものではない。それで
- 5 も近年、例えば、核医学診断法のひとつであるポジトロン・エミッション・トモグラフィー (PET) 用の造影剤としてグルコース・アナログである2-フルオロ ( $^{18}\text{F}$ ) - 2-デオキシ-D-グルコースが医療現場に登場しはじめている。しかし、既存の医薬品であるグルコースに構造的に類似しているとはいえ、厳密な意味でのグルコースの体内動態を反映していないし、使用目的も腫瘍の診断など、
- 10 医薬品としてのグルコースを使用する際の情報収集の手段としては用いられない。さらに放射性であるという問題点もある。

- さて、生体内を非破壊的に外部から観察できるいくつかの画像診断法のうち、核磁気共鳴診断法には他の画像診断法には見られない多くの特長がある。特に、従来のX線CTに比べ、軟部組織間のコントラストが高いため、脳、心臓、肝臓、
- 15 腎臓などの軟部組織内の識別能が非常に高い点である。また、任意方向の断層撮像ができることや血流情報が得られる点など、医薬品の体内挙動を追跡する場合には好都合である。しかも、その測定装置はすでに多くの医療機関で使用されており、PETの測定装置のように設置医療機関が限られていて使用が制限されることもない。
- 20 その原理は、例えば、水素原子 $^1\text{H}$ の共鳴周波数に応じた高周波磁場をパルス状に照射すると、原子核レベルで共鳴現象を起こし、共鳴信号を放出して、生体内に水として存在する水素のプロトンの分布状態を画像化するものである。明らかに、X線診断法や核医学診断法のような放射線被曝もない。

- 一方、核スピンの1以上の四極子核を有する元素、例えば $^{17}\text{O}$ は、結合する
- 25 水素原子 $^1\text{H}$ のプロトンとのスカラー結合相互作用により、プロトンの画像化の基になる横緩和時間 ( $T_2$ ) を短縮することが報告された (S. Meiboom, J. Chem. Phys., 39, 375, 1961)。この技術を利用して、荒井らは、 $^{17}\text{O}_2$ の代謝物の一部として生じる水 $\text{H}_2\text{ }^{17}\text{O}$ の分布を画像化するために、 $^{17}\text{O}_2$ を過フッ化合物と乳化剤に混合して生体内に投与する方法を開示している (特表平3-500

896)。しかし、当該発明者である荒井らのその後の研究により、 $^{17}\text{O}_2$ 代謝による信号強度の変化と代謝機能の状態とは必ずしも一致せず、代謝物である $\text{H}_2^{17}\text{O}$ の画像化が良好になしえないことが言及されている（特開平6-22936）。

- 5 また、スカラー結合相互作用によるプロトンの高感度な画像化に対して、幾つかの試みがなされている。例えば、Navonらは $\text{H}_2^{17}\text{O}$ を用いた $^{17}\text{O}$ 照射併用による測定法を開発している（US5479924）。

#### 発明の開示

- 本発明は、医薬品の、主に治療面での患者の個別化の基盤となる個体差医学がいまだ科学的に確立していないという上記の問題を克服し、疾患に使用される医療用薬剤が、投与された患者毎に、その生体内で必要とする器官や組織に有効に循環、分布していることが事前に、あるいは治療薬投与と同時に核磁気共鳴法により外部から検出できる生理的に許容できる医療用薬剤を提供することを目的とする。当該医療用薬剤は、核磁気共鳴イメージング、核磁気共鳴スペクトル又は
- 10 緩和時間の測定に使用され得る。

- 上記の目的を達成するために、本発明者らは鋭意検討を行った結果、医療用薬剤に含まれる各構成成分のうち、その化学構造中に少なくともひとつの $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}$ 、あるいは $-\text{SH}$ のいずれかを有する化合物が含まれる場合には、スカラー結合を利用した核磁気共鳴法により、その医療用薬剤自身が生体内における循環や分布を患者毎に提供し得る動態診断剤に成りうることを見出した。
- 20

- 即ち、本発明は、化学構造中に少なくともひとつの $^{17}\text{OH}$ 、 $^{14}\text{NH}$ 、あるいは $^{33}\text{SH}$ のいずれかを有する化合物であって、上記の $^{17}\text{O}$ 、 $^{14}\text{N}$ 、あるいは $^{33}\text{S}$ は、結合する水素 $^1\text{H}$ のプロトンに緩和効果を与え、このプロトンが生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分中のプロトンと交換することにより、緩和効果を伝搬し、核磁気共鳴法による検出を可能とした化合物、を
- 25 含有することを特徴とする医療用薬剤である。

上記生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分は、通常、水であるが、乳酸、あるいはN-アセチルアスパラギン酸等であってもよい。

また、核磁気共鳴法による検出とは、当該医療用薬剤に含まれる上記化合物中

4 A ( $^{17}\text{O}$  含量: 天然存在比) を用いた。JNM-FSE-60 型パルス NMR 装置を用いて、CPMG 法により緩和時間を測定した。その結果、 $^{17}\text{O}$  含水 KN 補液 4 A の緩和時間は  $181.19 \pm 0.50 \text{ msec}$  となり、対照である  $^{16}\text{O}$  含水 KN 補液 4 A の緩和時間  $626.36 \pm 1.01 \text{ msec}$  よりも有意に短縮された。この結果から、スカラー結合により水プロトンに緩和効果を与える効果的な医療用薬剤  $^{17}\text{O}$  含水 KN 補液 4 A を調製し得たことが明らかとなった。

(実施例 5) 純エタノール ( $^{17}\text{OH}$ ) の水中における緩和時間の測定  
市販の純エタノール ( $^{17}\text{OH}$ 、 $^{17}\text{O}$  含量: 10%) 0.2 ml を水  
10 ( $^{16}\text{O}$ ) 0.2 ml に混和した (エタノール濃度として 50%)。対照として純エタノール ( $^{16}\text{OH}$ ) にて同様に混和したものを調製した。JNM-FSE-60 型パルス NMR 装置を用いて、CPMG 法により両試料の緩和時間を測定した。その結果、純エタノール ( $^{17}\text{OH}$ ) 希釈水の緩和時間は  $420.22 \pm 0.99 \text{ msec}$  となり、対照である純エタノール ( $^{16}\text{OH}$ ) の緩和時間 (7  
15  $79.12 \pm 4.91 \text{ msec}$ ) よりも有意に短縮された。この結果から純エタノール ( $^{17}\text{OH}$ ) は、投与後、分布した際に、組織の水プロトンにスカラー結合により緩和効果を与える医療用医薬品に成り得ることが明らかとなった。

## 請求の範囲

1. 化学構造中に少なくともひとつの $-^{17}\text{OH}$ 、 $-^{14}\text{NH}$ 、あるいは $-^{33}\text{SH}$ のいずれかを有する化合物であって、上記の $^{17}\text{O}$ 、 $^{14}\text{N}$ 、あるいは $^{33}\text{S}$ は、結合するプロトンに緩和効果を与え、このプロトンが生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分中のプロトンと交換することにより、緩和効果を伝搬し、核磁気共鳴による検出を可能とした化合物、  
5 含有することを特徴とする医療用薬剤。
2. 生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分が水、乳酸、あるいはN-アセチルアスパラギン酸である請求項1に記載の医療用薬剤。  
10
3. 医療用薬剤が、治療薬、滋養強壮薬、血液・体液用薬、又は検査用薬から選択される請求項1あるいは2に記載の医療用薬剤。
4. 血液・体液用薬が輸液である請求項3に記載の医療用薬剤。
5. 検査用薬がX線造影剤、MRI造影剤、超音波造影剤あるいは放射性医薬品である請求項3に記載の医療用薬剤。  
15
6. 化学構造中に少なくともひとつの $-^{17}\text{OH}$ 、 $-^{14}\text{NH}$ 、 $-^{33}\text{SH}$ を含有する化合物が、医療用薬剤の有効成分、添加物又は溶剤である請求項1から5のいずれかに記載の医療用薬剤。
7. 医療用薬剤の有効成分が糖類である請求項6に記載の医療用薬剤。
8. 医療用薬剤の有効成分である糖類がグルコースである請求項7に記載の医療用薬剤。  
20
9. 医療用薬剤の有効成分がアミノ酸である請求項6に記載の医療用薬剤。
10. 溶剤が水性溶剤である請求項6に記載の医療用薬剤。
11. 溶剤が水である請求の項1から10のいずれかに記載の医療用薬剤。
12. 医療用薬剤がドラッグ・デリバリー・システムの素材により加工されている請求項1から12のいずれかに記載の医療用薬剤。  
25
13. ドラッグ・デリバリー・システムの素材がリポソームである請求の項12に記載の医療用薬剤。
14. 化学構造中に少なくともひとつの $-^{17}\text{OH}$ 、 $-^{14}\text{NH}$ 、あるいは

- $^{33}\text{S}$  Hのいずれかを有する化合物であって、上記の $^{17}\text{O}$ 、 $^{14}\text{N}$ 、あるいは $^{33}\text{S}$ は、結合するプロトンに緩和効果を与え、このプロトンが生体内の対象とする器官あるいは組織の生体成分中のプロトンと交換することにより緩和効果を伝搬する現象を、核磁気共鳴イメージング、核磁気共鳴スペクトル又は緩和時間
- 5   にて測定することができる請求項1から13のいずれかに記載の医療用薬剤。